Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Abteilung Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Weichardt

Der Berufskrebs – unter besonderer Berücksichtigung der Gummiindustrie mit Erhebungen in einem Reifenwerk

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin) der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Hook
aus Frankfurt / M.

1981

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
Abteilung Arbeitsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Weichardt

Der Berufskrebs – unter besonderer Berücksichtigung der Gummiindustrie mit Erhebungen in einem Reifenwerk

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin) der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Hook
aus Frankfurt / M.

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Weichardt
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. C. Humperdinck

A: Einleitung 1
Die Bedeutung der Krebserkrankung

B: Hauptteil 4
I. Krebs als Berufskrankheit
1. Definition des Berufskrebses - historischer Rückblick 4
2. Schwierigkeiten der ätiologischen Krebsforschung 5
3. Krebserzeugende Arbeitsstoffe 6
II. Lokalisation der Krebse-verdächtige Substanzen- 8
1. Neubildungen der Harnwege
a. aromatische Amine 8
b. Tabakrauch und Blasenkrebs 13
c. Pathologie der Blasentumoren 14
2. Inhalative Karzinogene und ihre Manifestationsorte 14
a. Lunge 14
b. Kehlkopf 18
3. Hauttumoren 19
4. Lebertumoren 21
5. Hirntumoren 24
6. Leukämie 25
III. Bisher vorliegende epidemiologische Studien in der Gummiindustrie 26
IV. Krebsgefährdung in der Gummiindustrie - eigene Untersuchung 28
1. Übersicht über die Chemie der Kautschuktechnologie 28
2, Toxizität der Gummichemikalien 31
3. Ziel der eigenen Untersuchung und Methodik 35
4. Zahl der Krebserkrankungen 37
5. Angaben über Exposition, Tumorart und -lokalisation, Lebensalter, Tod 39
6. Einige Fallbeschreibungen 41

C. Diskussion 43
D. Zusammenfassung 45
E. Literaturverzeichnis 47

A: Einleitung
Die Bedeutung der Krebserkrankung

Die Krebskrankheit ist eines der wichtigsten Probleme der heutigen Medizin. Obwohl der Mechanismus der Krebsentstehung noch weitgehend ungeklärt ist, weiß man doch, daß unter anderem auch bestimmte berufliche Noxen am Arbeitsplatz zur Krebsentstehung führen können. Die Gefährdung durch krebserzeugende Arbeitsstoffe ist naturgemäß in der chemischen Industrie besonders groß.

Im folgenden soll versucht werden, bei der Klärung der Frage mitzuhelfen, ob Beschäftigte in der Gummiindustrie stärker krebsgefährdet sind als die Normalbevölkerung. -

Vorab einige Worte über die Pathologie der Krebserkrankung allgemein.
Krebs entsteht durch Reize, die mehr oder weniger lang auf den Körper einwirken. Sein Wachstum erfolgt schrittweise über viele Zellgenerationen des Organismus oder auch durch Umwandlung einer Körperzelle als einmaliges Ereignis mit Veränderung der Genstruktur (Mutation). Krebszellen teilen sich fortwährend mehr oder weniger schnell. So hat jeder Geschwulsttyp seine eigene inkonstante Wachstumsrate, die sogenannte Tumorverdoppelungszeit. Sie wird u.a. bestimmt durch die Dauer des Zellteilungszyklus und durch die Verlustquote an Tumorzellen, denn Krebszellen wirken körperfremd als Antigene und induzieren die Bildung von zellulären und humoralen Abwehrstoffen. Diese Abwehrmechanismen sind jedoch meist zu schwach, um das massive Geschehen der Krebsbildung zu unterdrücken.
Die Ausbreitung der Krebszellen wird durch verschiedene Faktoren begünstigt. Krebs wächst invasiv und destruktiv. Er metastasiert auf verschiedenen Wegen, besonders lymphogen und hämatogen (11,43,48).
Die äusseren Ursachen der Krebsentstehung sind vielfältig. Neben schon bekannten krebserregenden Stoffen, deren gefährliche Wirkung auf den menschlichen Organismus oft erst

durch empirische Erkenntnisse unleugbar wurde, existieren sicher viele Substanzen in den Lebensbereichen der Menschen, die als Kanzerogene noch nicht erkannt sind. Diese Tatsache hat besondere Bedeutung für die Industrie, die mit immer neuen Methoden chemischer und physikalischer Art ihre Produkte verbessern und neue Produkte herstellen will.

Von zur Zeit etwa 600 000 bekannten chemischen Verbindungen sind eine beträchtliche Anzahl, nämlich etwa 400 (38), im Tierexperiment karzinogen, das heißt, es muß davon ausgegangen werden, daß sie auch beim Menschen potentiell krebserregend sind. - Krebs kann neben chemischen auch durch mechanische (physikalische) Noxen erzeugt werden (Schleimhautdruck bei Gebißträgern, Fremdkörperimplantate, UV-Röntgenstrahlen etc.) Krebsentstehung durch Virusinfektionen wurde bisher nur im Tierversuch nachgewiesen (zum Beispiel das Bittner-Virus, das bei der Maus Mamma-Ca erzeugt). In den letzten Jahren werden zunehmend Viren mit bestimmten menschlichen Tumoren in Zusammenhang gebracht.
Es sei hier kurz auf die verschiedenen Krebstheorien eingegangen. Der Malignisierungsprozeß vollzieht sich im Stoffwechsel der Zelle, ohne daß man genau weiß, wo die Kanzerogene angreifen und was sie im Detail bewirken. Allerdings erstreckt sich eine kanzerogene Wirkung nicht nur auf den Molekularbereich der Zelle, sondern führt die krebsige Entartung durch eine sich über längere Zeit erstreckende Zell- und Gewebsschädigung herbei, die klinisch als Praekanzerosen und Krebsrisikofaktoren in Erscheinung treten (Metaplasien der Schleimhaut, Landmannshaut, chronische Röntgendermatosen). Die sogenannte Stoffwechseltheorie sieht die Krebsentstehung in einer irreversiblen Schädigung der Mitochondrien durch das Karzinogen. - Die Mutationstheorie will eine irreversible Veränderung der in den Chromosomen und Genen determinierten Erbanlagen beweisen (z.B. stark mutagene Eigenschaften von Benzpyren, Methylcholanthren, ionisierenden Strahlen). - Die schon genannte Virustheorie basiert auf der Erzeugung und Übertragung bösartiger Geschwülste bei Tieren durch eine sogenannte virusbedingte Mutation; das Virus reproduziert

sich mit entsprechenden DNS-Strukturen der Wirtszelle. - Die Deletionstheorie faßt die Krebsentstehung als Folge des Wegfalls bestimmter Zellkomponenten auf, die die RNS- und DNS-Bilanz in eine falsche Richtung lenkt. (11)

Die bösartigen Geschwülste stehen nach den Erkrankungen des Kreislaufsystems an zweiter Stelle der Todesursachen. Mit steigendem Lebensalter nehmen die Krebserkrankungen erheblich zu, wobei auch die Expositionszeit gegen exogene, kanzerogene Noxen eine nicht unwesentliche Rolle spielt. In fast 40% beginnt die Erkrankung vor dem Rentenalter. Beim Mann steigt der Häufigkeitsgipfel eines Krebses mit dem 50. Lebensjahr langsam an, um im 70. Lebensjahr seinen Gipfel zu erreichen. Bei der Frau verläuft die Alterskurve infolge früher geschlechtsspezifischer Krebse viel weniger steil. - Die erheblich höhere Zahl der Bronchialkarzinome beim Mann muß auf die Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden, wenn auch die Zahl der Lungenkrebse bei Frauen durch Angleichung der Rauchgewohnheiten in den letzten Jahren deutlich gestiegen ist. (16,42)
Die Problematik des Bronchialkarzinoms als Synkarzinogese wird später noch deutlich.
Für die Medizin stellt der Krebs und seine Entstehung noch ein ungelöstes Problem dar. Es gilt daher, die Früherkennung durch eine Verbreiterung und Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten zu intensivieren. Krebserkrankungen müssen verhindert werden, indem kanzerorgene Stoffe erkannt und eliminiert werden. Die Behandlungsrichtlinien bereits an Krebs erkrankter Menschen müssen fortwährend neu überdacht und verbessert werden. Nicht zuletzt hat die Krebsforschung die dringliche Aufgabe, Ursachen und Mechanismen des Krebses zu erkunden, denn die steigende Lebenserwartung und die zunehmende Gefahr, mit krebserregenden Stoffen in Kontakt zu kommen, lassen eine weitere Steigerung der Krebsmorbidität erwarten.

B: Hauptteil

I. Krebs als Berufskrankheit

1. Definition des Berufskrebses - historischer Rückblick.

Bei den Berufskrebsen handelt es sich definitorisch um bösartige Erkrankungen, die durch besondere Einwirkungen wie chemische oder physikalische Noxen am Arbeitsplatz verursacht sind, oder an deren Entstehung arbeitsbedingte Faktoren einen maßgeblichen oder zumindest gleichrangigen Anteil haben.

Man unterscheidet heute je nach den Wirkungsmechanismen der karzinogenen Noxen den Kontaktkrebs, die resorptive Systemerkrankung, den Ausscheidungskrebs, den Krebs nach Trauma und den Krebs im Bereich einer berufsbedingten Organschädigung. (65)

Schon im 18. Jahrhundert wurde von Percival Pott in England eine Häufung von Skrotumkarzinomen bei Schornsteinfegern beschrieben, die erste Berufskrankheit im heutigen Sinne. - 1876 wurde zum erstenmal durch Volkmann über Hautkrebse bei Braunkohleteerarbeitern berichtet. - Rehn hat als erster erkannt, daß zwischen beruflicher Tätigkeit, dem Auftreten von Geschwülsten und dem Ausgesetztsein von besonderen chemischen Stoffen ein kausaler Zusammenhang besteht. Er beschreibt schon 1885 zwei Blasenpapillome und ein Blasenkarzinom bei Fuchsinarbeitern. (41) Heute weiss man mehr darüber; krankmachende Stoffe sind erkannt und klassifiziert; meist sind auch deren Metabolite nicht unbeachtet geblieben und eine mögliche toxische Wirkung überprüft worden. Ebenso werden in weiten Bereichen der Chemie neuartige Stoffe genau erforscht. Die diesbezügliche Gesetzgebung ist in der Bundesrepublik Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern Europas und den USA recht streng.

Die Entscheidung, ob ein Stoff gesundheitsschädlich ist, wird im Einzelfall immer schwierig sein. Es können ebenso Umwelteinflüsse die Erkrankung hervorgerufen haben. Ungesunde Lebensgewohnheiten können sie begünstigt, sogar

zum Entstehen gebracht haben. Weiterhin muß einschränkend bedacht werden, daß die exponierten Personengruppen zahlenmäßig klein sind, wovon auch nur ein gewisser Prozentsatz erkrankt.
Es finden sich bevorzugte Lokalisationen von Tumoren,zum Beispiel Bronchialkarzinome bei Chromarbeitern, Blasenkarzinome bei Arbeitern, die mit bestimmten aromatischen Aminen Umgang hatten. Allerdings treten neben diesen Tumorlokalisationen auch statistisch nicht signifikante Tumoren anderer Lokalisationen oder auch Mehrfachtumoren auf. Hier beginnen die Schwierigkeiten, zu erforschen und zu entscheiden, ob ein berufsbedingter Krebs vorliegt oder nicht (51.).

2. Schwierigkeiten der aetiologischen Krebsforschung.

Die Erkenntnis, daß chemische Stoffe Krebs erzeugen können, hat in neuerer Zeit zu einer umfassenden Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet geführt. Es bestehen jedoch wissenschaftliche, und in diesem Rahmen auch statistische Schwierigkeiten, die Kausalität zwischen beruflicher Noxe und Krebserkrankung nachzuvollziehen. Die Erkennung der beruflichen Verursachung einer bösartigen Geschwulst bzw. der begründete Verdacht hierauf ergibt sich ja meist nur aus Indizien. Der klinisch manifest werdende Tumor ist"nur das Endprodukt jahre- oder jahrzehntelanger sich summierender Schädigungen". (55) Es ist viel schwerer, einen Zusammenhang herzustellen zwischen einer nicht als solchenerkannten Noxe und einem viel später auftretenden Tumor, als einen Zusammenhang zwischen Ursache- Wirkung-Effekt wie zum Beispiel Kälteexposition und anschließender Erkältungskrankheit. Aetiologische Krebsforschung läßt sich daher erst im Kollektiv betreiben (55), es müssen mindestens zwei Kollektive verglichen werden, die sich im Idealfall nur hinsichtlich der beruflichen Exposition gegenüber einem Karzinogen unterscheiden. Alle Einflußfaktoren müssen statistisch erfasst werden; so auch die sogenannten Störfaktoren, wie es Geschlecht, Alter, Alkoholkonsum, Zigarettenrauchen, Ernährung und so weiter sein können.

Die Latenzzeit zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung erschwert nicht nur das rechtzeitige Eingreifen und Eliminieren von Schadstoffen, sondernauch frühzeitige wissenschaftliche Überprüfung und Klassifizierung von bereits mißtrauisch beobachteten Substanzen.

Einige ungefähre Latenzzeiten seien hier genannt (55):

Blasenkrebs der"Anilinarbeiter"	- 18 Jahre
Pech- und Teerkrebs der Gaswerk-arbeiter	- 20 Jahre
Mesotheliom der Asbestarbeiter	- 35 Jahre
Nebenhöhlenkrebs der Holzver-arbeiter	- 40 Jahre
Hautkrebs durch Mineralöle	- 50 Jahre

Während dieser oft sehr langen Zeiträume hat eine große Anzahl der in den bestimmten Betrieben exponierten Arbeiter ihren Arbeitsplatz gewechselt oder sie sind gestorben. Viele sind über Jahre mit anderen Stoffen in Berührung gekommen (interessant möglicherweise für die Beurteilung bei Auftreten von Mehrfachtumoren), viele haben Lebensumstände- und Gewohnheiten umgestellt.
Für epidemiologische Forschungsbemühungen würde das bedeuten, daß alle Personen, ob noch im Beruf oder nicht, ob Arbeitsplatzwechsel oder nicht, ob lebend oder schon verstorben, mit einbezogen werden müssen. Art und Dauer der Exposition müssten aufgeführt, persönliche Lebensgewohnheiten und- umstände müßten bekannt sein. - Eine schwer zu lösende Aufgabe . (5, 43, 55).

3. Krebserzeugende Arbeitsstoffe

In der Bundesrepublik gibt es eine Stoffliste über maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte-Liste). Der MAK-Wert ist die höchst zulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenäwrtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8-stündiger Einwirkung, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit

bis zu 45 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt.

Der Umgang mit erwiesenen oder potentiellen krebserzeugenden Arbeitsstoffen erfordert besondere Vorsicht und Maßnahmen der Gesundheitsvorsorge. Diese Stoffe werden in der MAK-Werte-Liste daher besonders aufgeführt und unterteilt:

A 1) - Stoffe, die beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste zu verursachen vermögen.

A 2) - Stoffe, die bislang nur im Tierversuch sich nach Meinung der Kommission eindeutig als kanzerogen erwiesen haben, und zwar unter Bedingungen, die der möglichen Exponierung des Menschen am Arbeitsplatz vergleichbar sind, bzw. aus denen Vergleichbarkeit abgeleitet werden kann.

B) - Stoffe, bei denen ein nennenswertes krebserzeugendes Potential zu vermuten ist, und die dringend der weiteren Abklärung bedürfen.

Für Stoffe nach A1 enthält die Liste keine Konzentrationswerte, da keine noch als unbedenklich anzusehende Konzentration angegeben werden kann. Bei einigen dieser Stoffe bildet auch die Aufnahme durch die unverletzte Haut eine große Gefahr.
(DfG-Max. Arbeitsplatzkonzentrationen 1978 - Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe).

II. Lokalisation der Krebse - Verdächtige Substanzen

1. Neubildungen der Harnwege

a. Aromatische Amine

Schon Rehn erkannte, wie bereits erwähnt, den ursächlichen Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und Blasenschleimhautveränderungen (41).
Damit wurden zum erstenmal exogene Stoffe als Ursachen für Krebsleiden an einem inneren Organ erkannt. Rehn hatte beobachtet, daß an besonders heißen Tagen und bei besonders starker Verdampfung von bei der Fuchsinherstellung benötigten Stoffen wie Toluidin etc. die Arbeiter häufiger von schmerzhaftem Harndrang befallen wurden. Er schloß daraus, daß die schädigenden Substanzen durch die Lunge in den Körper gelangen und im Harn vorhanden sein mußten.

Hamilton vermutete später, daß eine Arsenverunreinigung des Anilin die Ursache für die Blasenschleimhautveränderungen sei. 1905 beschrieben Schedler (Schweiz) und Ross (England) Papillomfälle der Harnwege bei Arbeitern in der chemischen Industrie.
Die von Rehn geprägte Bezeichnung "Anilinkrebs" wird noch oft gebraucht, obwohl Anilin allein keinen Blasenkrebs verursachen kann. Als Hauptverursacher der Harnwegsneubildungen werden heute nur gewisse aromatische Amine angesehen.

Unter A 1 werden folgende Stoffe angegeben, die vorwiegend die Harnwege zu schädigen vermögen.
- 4-Aminodiphenyl
- Benzidin und seine Salze (4-4-Diaminodiphenyl)
- Bitumen
- 2-Naphthylamin
- Steinkohlenteer

Unter B werden folgende Stoffe angegeben:
- Phenyl-2-Naphthylamin

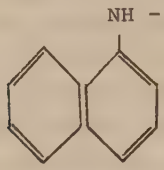
Einige Worte zur Chemie der aromatischen Aminoverbindungen, da auch heute noch oft verwirrende Mißverständnisse über genaue Bezeichnung und Gefährlichkeit auftreten: aromatische Amine bilden eine Gruppe von Verbindungen, bei denen eine oder mehrere Wasserstoffatome durch ein oder mehrere Arylradikale substituiert sind.
Diese Stoffe werden seit je in der chemischen Industrie, besonders in der Gummiindustrie, verarbeitet. Hauptsächlich als Bestandteile von sogenannten Alterungsschutzmitteln werden sie sowohl dem natürlichen als auch dem synthetischen Kautschuk zugesetzt, um das Endprodukt gegen verschiedenste Einwirkungen wie Sauerstoff, Ozon, Licht, Bewetterung, und auch gegen dynamische Beanspruchung zu schützen (23).
Um hier Mißverständnissen vorzubeugen sind folgende Anmerkungen nötig:
Das beta-Naphthylamin (BN) ist nachgewiesenermaßen karzinogen, es entspricht dem 2-Naphthylamin und ist ein (s.o.) A1-Stoff. Inwieweit BN in der Bundesrepublik noch in irgendeiner Form verarbeitet wird, ist unklar. Grundsätzlich sollte es in reiner Form nicht mehr an Arbeitsplätzen verarbeitet werden (23.)

= beta - Naphthylamin

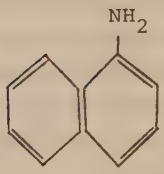
Das in der Industrie noch gebräuchliche Phenyl-beta-naphthylamin (PBN) galt bisher als nicht karzinogen, (s. unten)

Phenyl-beta-Naphthylamin

ebenso wie das Phenyl-alpha-naphthylamin, bei dem bei Abspaltung eines Phenylrestes lediglich Alpha-Naphthylamin (AN) entsteht, das wohl nicht als karzinogen gilt?



Phenyl-alpha-naphthylamin



alpha-Naphthylamin

Sieht man die verschiedenen Literaturhinweise und Diskussionsbeiträge über die Problematik der beruflichen Aminotumoren in den verschiedenen Industrieländern durch, so erweist sich, daß eine bessere überregionale Zusammenarbeit und daraus folgernd eine bessere Klassifizierung der unter verschiedenen Namen laufenden Substanzen möglicherweise zu einer frühzeitigen Erkennung ihrer Gefährlichkeit geführt hätte.
Wenn auch die Zahl der Arbeiter, die mit den erkannten kanzerogene Substanzen wie z.B. beta-Naphthylamin, Xenylamin (=4-Amino-diphenyl) und Benzidin arbeiten, durch gesetzliche Beschränkung der Erzeugung und durch technische Verbesserung in der Herstellung abnahm, hat die Entwicklung in der gummi- und kabelherstellenden Industrie inzwischen zur Verwendung anderer aromatischer Verbindungen geführt, die sich auch zum Teil als karzinogen für die ableitenden Harnwege herausstellten (23).

Im Dezember 1976 stellte das "Nationale Institut für Berufssicherheit der USA" (NIOSH) fest, daß das bisher als unschädlich angesehene N-phenyl-beta-naphthylamin, ein weit verbreitetes Gummiantioxydans, im Tierversuch an Hunden zu dem bekannten Karzinogen beta-Naphthylamin umgesetzt wird (20).

Es gibt bisher aber keine Berichte, in denen dieses Stoffwechselgeschehen auch beim Menschen beschrieben wurde.

Hinzugefügt werden muß, daß gerade das PBN ausgiebig getestet wurde, bevor es in die Produktion kam. Eine umfassende Studie stammt von C. Veys (53):

Es wurde eine Gruppe von Arbeitern verglichen (2081 Männer), die vor 1949 mit den bis dahin üblichen krebserzeugenden Alterungsschutzmitteln gearbeitet hatten, mit einer Gruppe, die zwar ähnlich beschäftigt, aber gerade diesen Alterungsschutzmitteln nicht ausgesetzt war. In der exponierten Gruppe traten von 1946 - 1970 tatsächlich 23 Fälle von Blasenkrebs auf (10 hätte man erwarten dürfen).
Drei Fälle von Blasenkrebs traten bei der nicht exponierten Gruppe von 1331 Männern auf (5 wären statistisch zu erwarten gewesen). Diese Untersuchung ergab also eine klare Inzidenz bei der Risikogruppe.
In dieser Studie wurde weiterhin eine große Zahl (4117) von Männern aufgenommen, die in derselben Fabrik von 1946 - 1960 gearbeitet hatten. Sie hatten größtenteils mit PBN und anderen chemischen Stoffen, die in der Gummiindustrie verwendet werden, gearbeitet, genauer gesagt 79% (3301).
In der gesamten Gruppe traten bis 1970 neun Blasentumoren auf, während aufgrund der normalen Sterberate ca. 10 hätten erwartet werden müssen. Die Autoren betonen aber, daß ihre Daten nicht endgültig seien (53).

Unabhängig von unterschiedlichen Auffassungen zur Frage der krebserzeugenden Eigenschaften des PBN durch teilweisen Metabolismus im Organismus zu BN sollte bis zum eindeutigen Beweis des Gegenteils dieser Stoff kritisch beobachtet werden. Nach Aufnahme des PBN in die MAK-Werte-Liste unter Gruppe III B sollte weiter erörtert werden, den Stoff überhaupt auf den Index, das heißt in Gruppa AI zu setzen.

In einer Veröffentlichung der Shell Niederlande 1975 (22) wird die schon vom NIOSH beschriebene Information über eine mögliche Umwandlung des PBN im menschlichen Organismus zu beta-Naphthylamin übernommen. Es wird darauf hingewiesen, daß PBN als Alterungsschutzmittel auch mineralölhaltigen Kühlschmiermitteln beigemischt sein könnte. In Anbetracht der in der metallverarbeitenden Industrie häufig festzustellenden Ölnebelbildung durch schnellaufende Werkzeugmaschinen könnte dies eine hohe Exposition der Metallarbeiter auf PBN bedeuten.

In einer Untersuchung (43) von Kühlschmierflüssigkeiten für die Metallverarbeitung auf PBN wurden 43 Kühlschmierflüssigkeiten verschiedener Herstellerfirmen analysiert. In keinem Fall konnte PBN nachgewiesen werden.

Nicht unerwähnt bleiben soll die Meinung führender Pathologen, die besagt, daß die Zahl der berufsbedingten, durch die genannten Verbindungen ausgelösten Neubildungen der Harnwege nur einen geringen Bruchteil der ständig zunehmenden Blasenkrebse ausmacht (23). Gegen diese Meinung werden jedoch vonder Krebsforschung und der Arbeitsmedizin immer wieder Gründe vorgebracht. Wie fast alle anderen durch berufliche Exposition mit Schadstoffen hervorgerufenen Tumoren haben auch die "Aminotumoren" eine lange Latenz, die durchschnittlich 15 - 20 Jahre beträgt. Vorzeitig als "endgültige Statistiken" ausgegebene Untersuchungen könnten somit falsche Zahlen liefern. Auch wird die berufliche Exposition häufig von den Blasenkranken vergessen, dem Arzt aus Unkenntnis nicht genannt, in der Anamnese nicht erfaßt, ganz besonders dann, wenn die Patienten schon alt sind und somit auch keinerlei Kontroll- und Überwachungsuntersuchungen mehr durchgeführt werden.
Bedenkenswert ist auch die Tatsache, daß die Neubildungen der Harnblase (auch bei den anscheinend nicht beruflich exponierten Personen) häufig multilokulär auftreten. "Diese besondere Neigung des Mehrfachbefallens der Schleimhaut der

ableitenden Harnwege wird oft dadurch kaschiert, daß die Überlebenszeit der betroffenen Personen meist begrenzt ist" (23).

b. Tabakrauch und Blasenkrebs

Rauchen kann man sicher nicht als Berufskrankheit bezeichnen, obwohl manche Personen- und Berufsgruppe geradezu exponiert erscheinen, diesem schädlichen Laster zu verfallen. (Gastwirte, Fernfahrer).

Die Schädlichkeit des Tabakgenusses beschränkt sich nicht nur, wie viele meinen, auf die Organe, mit denen der Rauch und die darin enthaltenen Giftstoffe in Berührung kommen, sondern geht deutlich tiefer.

Im Tabakrauch wurden bisher mehr als 40 krebserzeugende Stoffe identifiziert, und mindestens ein Dutzend Cocanzerogene. Als besonders schädlich gelten müssen die im Rauch enthaltenen Benzpyrene und Nitrosamine.

Die Tatsache, daß Tabakrauchkondensat Blasenkarzinome zu erzeugen vermag, wurde von Holsti und Ermala 1955 erstmal im Experiment nachgewiesen (42) und soll deshalb hier erwähnt werden.

1956 fanden Lilienfeld und Mitarbeiter eine Beziehung zwischen einem über viele Jahre bestehenden Zigarettenkonsum und dem Auftreten von Blasenkrebs bei Männern. Eine weitere retrospektive Untersuchung wurde von Lockwood in Dänemark durchgeführt, die einen Zusammenhang wie oben vermuten lassen. - In einer weiteren Studie (Wynder 1963) fiel auch eine signifikante Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und der Erkrankung an Blasenkrebs bei Frauen auf (42). Das Mortalitätsrisiko beträgt für alle Raucher etwa das 2 - 3fache gegenüber dem Nichtraucher. Wie hoch das Erkrankungs- bzw. Mortalitätsrisiko bei Rauchern ist, die mit aromatischen Aminen gearbeitet haben, ist unklar.

c. Pathologie der Blasentumoren

Blasenpapillome finden sich dreimal häufiger bei Männern, als bei Frauen, am häufigsten im 6. - 7. Lebensjahrzehnt. Das erste auffallende Symptom ist eine Makrohämaturie, die meist schmerzlos ist. Schon bei der sich dann anschließenden genauen Untersuchung haben immerhin mehr als 1/3 der Patienten multiple Papillome. Nach Abtragung wachsen über 70% der Tumoren nach, wovon dann ungefahr 10% ein invasives Wachstum aufweisen. 20% der Patienten sterben innerhalb von fünf Jahren, 35% innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung an diesem Tumorleiden (40).
Weniger differenzierte Tumoren wachsen rascher, sie breiten sich auch schneller aus.
Bedauerlich ist, daß bei vielen Routineuntersuchungen die als "Carcinome in situ" bezeichneten Zellatypien im Bereich eines Papilloms übersehen werden können. Dieses"Carcinoma in situ", das auch an makroskopisch völlig unauffälliger Blasenschleimhaut sitzen kann, hat die Basalmembran noch nicht durchbrochen, zeigt aber alle Anzeichen von Bäsartigkeit (33, 52).
Im Hinblick auf die Lebenserwartung hat sich die Ausdehnung des Karzinoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als wichtig erwiesen (44).
Die ständige Zunahme der Erkrankungen der ableitenden Harnwege in den USA und in Europa, wobei epitheliale Karzinome der Harnblase am deutlichsten zugenommen haben, beschäftigt mehrere medizinische Fachbereiche. Auch die Pathologen kennen die chemischen Stoffe, die erwiesenermaßen Blasenkrebs hervorrufen können.

2. Inhalative Karzinogene und ihre Manifestationsorte

a. Lunge

Im November 1978 wurde das Thema "Krebs am Arbeitsplatz" durch den Artikel einer deutschen Tageszeitung auch in der Öffentlichkeit aktualisiert. (FAZ 8.11.78). Unter dem Titel "Der Krebs am Arbeitsplatz in der Chemie", wurde von 30 Chemiearbeitern berichtet, die in einem Werk der chemischen Industrie über 17 Jahre dem Dichlordimethyläther in einer

Versuchsanlage ausgesetzt waren. Mehr als die Hälfte dieser Männer sei seit 1969 an Bronchialkrebs erkrankt und gestorben. Dichlordimethyläther wurde in diesem Werk von 1952 - 1971 für Versuchsprodukte hergestellt, dann als krebserzeugend erkannt. Es findet sich seither in der Gruppa A1 der krebserzeugenden Stoffe.
In einer Stellungnahme der Firmenleitung heißt es, nur 9 Chemiearbeiter seien nach dem Umgang mit diesem Stoff verstorben und seit 1971 würde dieser nicht mehr hergestellt. Irgendwelche Schädlichkeitstestungen seien vorher nicht durchgeführt worden. - Die Diskussion über berufsbedingte Lungenkarzinome erschöpfte sich aber nicht mit dem Dichlordimethyläther. Es wurde bald die Frage aufgeworfen, ob ganz allgemein nach Inhalation von alkylierenden Verbindungen Lungenkarzinome auftreten können.
Ein weiterer Fall wurde bekannt: Ein 42-jähriger Chemiker starb an einem ausgedehnten Lungenkarzinom, nachdem er über 7 Jahre Dichlordimethyläther und Dimethylsulfat unter Bedingungen eingeatmet hatte, die im Tierversuch zur Krebsentstehung führen; "auch weitere Beobachtungen über eine krebserzeugende Wirkung dieser Substanzen am Menschen liessen gutachterlich einen Kausalzusammenhang zwischen gewerblicher Exposition und Karzinogenese annehmen".
(Dtsch.med.Wschr 102(1977 S.396 - 398).
Bei der seit mindestens 1971 bekannten schädlichen Wirkung des Dichlordimethyläther beim Menschen verwundert diese Nachricht nicht besonders. Auch Monochlordimethyläther ist unterA1 als krebsgefährlich eingestuft, da es regelmäßig mit Dichlordimethyläther verunreinigt ist. Das Dimethylsulfat ist als A2-Stoff eingestuft.
Das Problem, ob auch aromatische Amine in der Lage sein können, Bronchialkarzinome hervorzurufen, wird ebenso diskutiert, obwohl die Aussage über diese Stoffe sich bisher klar auf die ableitenden Harnwege bezieht.
1976 wurde der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie ein Gutachten vorgelegt (66). Es betraf einen näher bezeichneten Schadensfall und setzte sich mit der Problematik von Mehrfachtumoren, insbesondere Bronchialkarzinomen durch berufliche Einwirkungen von aromatischen Aminen auseinander:

Ein 1899 geborener Mann war als Arbeiter ab 1938 in einem Chlorbenzolbetrieb mit halbtechnischem Benzidin beschäftigt. Etwa 19 Jahre später trat Makrohämaturie auf, ein Blasenpapillom wurde entfernt. Gleichzeitig wurde ein chronischer Bronchialkatarrh in den Krankenakten erwähnt. Die Entstehung des Blasentumors wurde mit einer Erwerbsminderung von 20% anerkannt. 1959 wurden zweimal weitere als Blasenpapillome beschriebene Tumoren entfernt. 1962 verstarb der Patient an einem Lungentumor. Eine Exhumierung und Obduktion der Leiche wurde dreieinhalb Monate später durchgeführt. Der pathologische Befund ergab keine Geschwulst an Niere, Harnleiter oder Harnblase. In der Lunge fand sich ein Plattenepithelkarzinom mit Metastasen in Lymphknoten der Lungenwurzel. Über Rauchgewohnheiten des Verstorbenen finden sich nirgendwo irgendwelche Hinweise.
Die pathologische Beurteilung lautete folgendermaßen.

1) Der Patient verstarb an den Folgen eines Bronchialkarzinoms. Dieses ist nicht durch die Berufskrankheit (Harnblasenpapillom als Folge einer Beschäftigung mit aromatischen Aminen) verursacht worde.
2) Die Gesundheitsstörung ist nicht durch eine Berufskrankheit verschlimmert worden.
3) Die Lebensdauer des Patienten ist durch die Berufskrankheit nicht verkürzt worden.

Die Stellungnahme des Staatlichen Gewerbearztes erachtete es als "wahrscheinlich, daß die aromatischen Amine auch an anderen Stellen als in den ableitenden Harnwegen zur Tumorentstehung führen könnten".
Ein erneutes pathologisches Sachverständigengutachten bestätigte das Ergebnis des vorherigen und schloß einen Zusammenhang Blasenpapillom - Lungenkarzinom aus.
Ein nächstes Gutachten diskutierte "... die Einwirkungsmöglichkeiten aromatischer Amine über eine Tröpfcheninhalation auf eine vorgeschädigte Bronchialschleimhaut". Bei der "grundsätzlichen Kanzerogenität" aromatischer Amine sei es doch wahrscheinlich, daß es durch die Inhalation dieser Stoffe zu einer "richtunggebenden Verschlimmerung" kommen könne.
Der Autor des Gutachtens selbst nimmt die Todesursache des

Bronchialkarzinoms als ein berufsbedingtes Leiden an. Er weist auf"empirische Nachweise der krebserzeugenden Wirkung von aromatischen Aminen im Bronchialbaum" hin. Weiterhin hält er die Kausalität in der Krankheitsgeschichte mit "deutlichen individuellen Brückenzeichen" für recht eindeutig. Der Autor stützt sich dabei auf eine Studie, die 1975 von einer Arbeitsgruppe der Kommission zu Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG vorgelegt wurde (Horbach, Koller,Loskant). Es handelt sich hierbei um die Analyse einer sogenannten Berufskrebsstudie, die den Zusammenhang zwischen Krebstodesfällen in vorwiegend chemischen Großbetrieben und betrieblicher Exposition klären sollte . Es wurde geprüft, ob sich bei über 4000 an Krebs gestorbenen Werktätigen statistische Assoziationen zwischen Stoffen in der Produktion und Krebslokalisationen finden ließen (19). Leider war es nicht möglich, die Rauchgewohnheiten der Verstorbenen mit in die Statistik aufzunehmen, was für die oben beschriebene Falldarstellung von gewisser Wichtigkeit gewesen wäre.
Die Assoziation der Lungenkarzinome mit in der Gruppe 1 aufgeführten Stoffgruppen (aromatischen Verbindungen mit einwertigen Funktionen und aromatischen Aminen) fiel klar aus: "vergleichsweise schwach - 5% (19)", ein deutlicher Zusammenhang hatte sich lediglich für die Chalkogene (= Erzbildner) herausgestellt. In der (mir) zugänglichen Literatur wird eine karzinogene Wirkung aromatischer Amine lediglich auf Krebs bzw. andere Neubildungen der Harnwege bezogen. Nach den Vorstellungen des Wirkungsmechanismus scheint das logisch, wenn man annimmt, daß gerade die Abbauprodukte der angeschuldigten Substanzen über die ableitenden Harnwege gelangen. Inwieweit nun tatsächlich durch Inhalation von Benzidin bzw. aromatischen Aminen eine Bronchialerkrankung (in Zusammenhang auch mit Rauchen) ausgelöst werden kann, und welche Stoffwechselvorgänge bzw. Reaktionen sich dabei abspielen, wird auch in Zukunft diskutiert werden müssen.
Sicherlich müssen in Zukunft sowohl in Einzelfällen der Begutachtung als auch in den Anlagen größerer Statistiken die Rauchgewohnheiten der Erkrankten und Verstorbenen besser ergründet werden. Jedenfalls erscheint es fragwürdig, der

Tatsache des Zusammenhangs zwischen Rauchen und Lungenkrebs weniger Beachtung zu schenken als einer nicht bewiesenen Behauptung, ein Stoff wirke an der Lunge krebserregend. Nur unter den Voraussetzungen, daß Rauchgewohnheiten berücksichtigt werden, kann überhaupt geklärt werden, ob einer "industriellen bzw. arbeitsplatzgebundenen Substanz eine eigene kanzerogene Potenz zukommt oder diese den Tabakabusus nur additiv oder synergistisch in seiner krebsfördernden Wirkung verstärkt". (16)
Bei einer Untersuchung in den USA (59) wurde festgestellt, daß Zigarettenrauch inhalierende Arbeiter in der Asbestverarbeitung eine beinahe 100 mal größere "Chance" haben, an Lungenkrebs zu erkranken als nichtrauchende Asbestarbeiter. Das mag ähnlich auch für andere Stoffe zutreffen und eine synergistische Wirkung zwischen Exposition mit Schadstoffen und Rauchen scheint nicht unwahrscheinlich.

b. Kehlkopf

In Zusammenhang mit den obigen Ausführungen steht die Diskussion um berufsbedingte Entstehung des Kehlkopfkarzinoms. Auch hier ist eine Synkarzinogenese des Larynxkrebses in erster Linie mit Zigarettenrauch unbestritten. Allerdings kann im Zuge der zunehmenden Technisierung und der damit zunehmenden Gefährdung durch chemische und mechanische Noxen, insbesondere Hitze und Stäube, ein Zusammenhang nicht glattweg abgestritten werden. Meistens läßt sich jedoch kein ausreichend deutlicher Zusammenhang zwischen der Kehlkopfgeschwulst und der beruflichen Exposition feststellen, insbesondere deshalb nicht, weil die Karzinomentstehung einer langen Latenz unterworfen ist (10).

Als A1-Stoffe mit krebsgefährdung der Atemwege sind bekannt:

Arsenpentoxid,Arsen
Asbest
Bitumen
Chromhaltiger Staub
Dichlordimethyläther
Monochlordimethyläther
Nickel und seine Verbindungen in Form atembarer Stäube
Steinkohlenteer
Zinkchromat

Folgende B-Stoffe sind bekannt:

Alkali Chromate
Bleichchromat

Isopropylöl, das definitiv als B-Stoff mit Kehlkopflokalisation aufgeführt ist. Es wird zur Herstellung von Isopropylalkohol benutzt.

3. Hauttumoren

Der Zusammenhang zwischen Rußeinwirkung und Hautkrebs ist schon seit langem bekannt. Bereits 1780 hat Pott auf den durch Rußbestandteile hervorgerufenen Schornsteinfegerkrebs hingewiesen (15).

Als Hautkarzinogene sind bekannt:

Kohlenwasserstoffverbindungen
Arsen
UV-Licht
Ionisierende Strahlen
Traumen

Hier kommen in erster Linie die in der chemischen Industrie gebräuchlichen Kohlenwasserstoffverbindungen in Betracht. Teer, Pech, Ruß und Mineralöl enthalten Anthrazen - und Phenanthrenderivate, die als Kanzerophore bezeichnet werden können, da sie erst durch Substitution mit auxerophoren Gruppen (z.B. Methylradikale und Benzolkerne) in Kanzerogene verwandelt werden. Kohlenteer, Pech, Ruß, Teeröle verursachen Krebs an der Haut, Skrotum und Penis auf einer durch Teer vorgeschädigten Haut (15).
Teer wird durch thermische Behandlung von Brennstoffen gewonnen. Das geschieht teilweise durch Zersetzung, teilweise auch durch Polymerisation. Durch fraktionierte Destillation trennt man Fraktionen, die zyklische und alipathische Kohlenwasserstoffe enthalten. Als Rückstand bleibt Pech, das selbst auch hochmolekulare zyklische Kohlenwasserstoffverbindungen und Kohlenstoff enthält.
Über Ruß ist zu sagen, daß er bei nicht vollständiger Verbrennung entsteht. Er enthält neben Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff auch geringe Mengen von Teerbestandteilen, u.a. das 3.4. Benzpyren, das allerdings fest an Kohlepartikel gebunden sein soll und somit seine Gefährlichkeit einbüßt (15).

Eine Reihenuntersuchung von Ruß ausgesetzten Arbeitern in der DDR soll keine Erhöhung des Krebsrisikos erbracht haben (46).

Durch die enorm erweiterten technischen Möglichkeiten der chemischen Industrie sind auch die Gefährdungsmöglichkeiten gestiegen. Höher siedende Fraktionen sind zum Beispiel weitaus karzinogener als tiefer siedende.
Vom Paraffin weiß man, daß es durch Verunreinigungen mit aromatischen Bestandteilen seine Gefährlichkeit gewinnt.
Der Paraffinkrebs, wie er nicht ganz zutreffend genannt wird, ist schon länger bekannt. Er trat bei Paraffinpressern in Petroleumraffinerien auf.
Die Paraffinimplantationen auf chirurgische Weise in bestimmte Körperteile wurde früher gelegentlich vorgenommen. Es wurden Krebsfälle bekannt.
Mineralöl setzt sich aus Zykloalkanen (z.B. Naphtenen), Paraffinen und aromatischen Verbindungen zusammen. Gewonnen wird es aus Erdöl o
Teer. Es wird als Schmiermittel in vielen Bereichen benötigt.
Durch Öl verschmutzte Kleidung wurde der Hodensackkrebs der Baumwollspinner in England hervorgerufen.
In der juteverarbeitenden Industrie entstanden durch den Gebrauch mineralölbenetzter Fasern, die zwischen den Lippen gehalten wurden, Lippenkrebse.
Auf die Hautkrebsentwicklung durch Arsen, das früher in der Medizin und als Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt wurde, soll nicht näher eingegangen werden.
Prädilektionsstellen der Berufshautkrebse sind exponierte Stellen wie Gesicht, Hände, Unterarme, Genitalien.
Sie treten in der Regel dort auf, wo das Karzinogen in direktem Kontakt mit der Haut ist. Die dem Malignom vorausgehenden Schädigungen können unterschiedlich sein. Besonders beim Teer finden sich meistens Melanosen, Hyperkeratosen, Follikulitiden parallel und vor der Krebsentstehung (15).
Es scheint schwer zu sein, irgendwie gültige Richtlinien aufzustell die eine klare Aussage über Berufshautkrebse zulassen. (Hingewiesen sei auf das Merkblatt C1 zur Berufskrankheit "Hautkrebs" 5102 der Berufskrankheitenverordnung, wo auf Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe aufmerksam gemacht wird).

Es kann nicht schematisiert werden, wer wann (und ob) bei entsprechender Exposition an Hautkrebs erkrankt. Unterschiedliche Hygiene, Konstitution, Alter und sogar Rasse spielen eine Rolle. Besonders einwandfreie Hygiene mit regelmäßigem Duschen und Kleiderwechsel schützt die mit diesen Stoffen umgehenden Arbeiter optimal vor Hauterkrankungen (4).
Histologisch handelt es sich bei den Berufshautkrebsen um Plattenepithelkarzinome und Basaliome, seltener intermediäre Karzinome, Sarkome und Melanome (15).

4. Lebertumoren

Für das Auftreten von Angiosarkomen bei Arbeitern in der Polyvinylchlorid herstellenden Industrie wird seit Jahren ein Zusammenhang angenommen. Vinylchlorid wird als A1-Stoff in der Liste der krebserregenden Arbeitsstoffe geführt. Das Krankheitsgeschehen manifestiert sich besonders an der Leber; in schweren Fällen führt die Erkrankung zu einer portalen Hypertension mit Magenfundus- und Ösophagusvarizenblutungen, die meist zum Tode führen (25).
1971 hatten Viola und Mitarbeiter (54) die kanzerogene Wirkung von Vinylchlorid an Tieren bewiesen, wobei insbesondere bei Ratten Haut-, Lungen- und Knochentumoren auslösbar waren.
Diese Untesuchungsergebnisse wurden vor wenigen Jahren durch Maltone (28) erhärtet, der bei verschiedenen Tierarten durch langfristige Vinylchlorid-Exposition auch Angiosarkome der Leber und anderer Organe auslösen konnte.
1974 wurden zwei Fälle von Angiosarkomen der Leber bei zwei Arbeitern in der deutschen PVC-herstellenden Industrie beschrieben (Berufsgen.der chem.Ind.). Beide waren über zehn Jahre dort tätig gewesen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und dem Auftreten der Erkrankung mußte angenommen werden. -
Bis heute werden in der Bundesrepublik 15 Fälle von Angiosarkomen der Leber als Berufskrankheiten entschädigt (tel. Mitteilung der BG d. chem. Ind. auf Anfrage im April 1980).

1976 kam ein weiterer Stoff, der in der Kunststoffindustrie als Härter verwendet wird, als potentiell leberschädigend in die Diskussion: das 4,4-Di-amino-diphenyl-methan (DDM), ein aromatisches Amin. Dieses wurde auch vom NIOSH als toxisch beschrieben und als Auslöser einer"toxischen Hepatitis" und als nierenschädigend angesehen. Im Tierversuch sei Tumorwachstum auslösbar gewesen.
Das DDM wird durch Kondensation von Anilin mit Formaldehyd in Gegenwart saurer Katalysatoren hergestellt und hat folgende Anwendungsbereiche:

- Herstellung von Isocyanaten und Polyurethanschäumen (bes. zu Isolierzwecken)
- Herstellung von Kunstfasern und Kunstharzen
- Härter bei der Herstellung von Epoxidharzen
- Zusatzstoffe in der Gummiindustrie

Inwieweit das DDM, das in Form von Blöcken oder Pulver verarbeitet wird, noch Verwendung findet, ist dem Verfasser nicht bekannt.

DDM wird als B-Stoff ohne vorwiegende Lokalisation geführt.
Weitere lebertoxische Stoffe sind:

Arsen, Arsenpentoxid (A1)
Vinylidenchlorid (B)

Seit 1975 sind auch Diskussionen und Untersuchungen im Gange über eine mögliche kanzerogene Wirkung des Trichloräthylens, das vor wenigen Jahren als "Ersatzsubstanz" für die weitaus gefährlicheren, d.h. vor allem lebertoxischen Halogenkohlenwasserstoffe eingesetzt wurde. Dieses Lösungsmittel ist mittlerweile in die Unterteilung B der krebserzeugenden Arbeitsstoffe geraten, was bedeutet, daß ein nennenswertes krebserzeugend Potential vermutet wird. Dieser Einstufung zugrunde lag eine Untersuchung des amerikanischen nationalen Krebsinstituts (NIOSH), bei der Ratten und Mäusen an jeweils fünf Tagen pro Woche über 18 Monate hinweg große Mengen Trichloräthylen oral verabreicht wurden. Bei einer ungenannten Zahl von Mäusen trat Leberkrebs auf, bei den Ratten nicht.

Zu dieser Art der Untersuchung muß klar gesagt werden, daß die den Tieren verabreichte Dosis des Trichloräthylens inadäquat hoch war; auf den Menschen übertragen würde sie einer täglichen Dosis von 1/8 Liter reinem Trichloräthylen entsprechen. Eine andere Versuchsform wäre sinnvoller gewesen.

Im Oktober 1977 berichtete die Arbeitsmedizinische Sachverständigen-Kommission der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (ASK) über einen Zwischenbericht einer Untersuchung, die eine erneute Langzeituntersuchung mit Trichloräthylen an Ratten und Mäusen beschrieb. Beteiligt daran waren betroffene Firmen. Es handelt sich um eine Inhalationsstudie, bei der die Tiere Mengen von 100, 200 und 600 ppm Trichloräthylen ausgesetzt wurden. Nach 12 Monaten hatte es keine Hinweise auf eine erhöhte Krebsrate gegeben. Nach 21 Monaten zeigten lediglich die mit 600 ppm behandelten Tiere eine erhöhte Bildung von Lebertumoren (29,2% der gestorbenen exponierten Tiere gegenüber 13,5% der nicht exponierten Kontrollgruppe).
In bakteriellen Testsystemen (Ames-Test) erweist sich Trichcloräthylen als marginal mutagen.
Biochemische Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Ergebnisse der Mutagenitätstestung in vitro nicht notwendigerweise auf die Verhältnisse in vivo zu übertragen sind, weil Trichloräthylen im Organismus zwar zunächst in das reaktionsfähige EPOXID überführt wird, dann aber sehr schnell zum inerten CHLORAL umgewandelt wird (61).
Auch mit einem sehr empfindlichen Nachweisverfahren, das die Aufdeckung von sehr schwach wirksamen kanzerogenen Noxen gegenüber der Leberzelle gestattet, konnte selbst mit reinem Trichloräthylen keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen werden (62).
In der Bundesrepublik sind in den letzten Jahren die MAK-Werte für Trichloräthylen mehrfach gesenkt worden.
Eine tatsächliche Gefährdung durch Trichloräthylen scheint es momentan bei uns nicht zu geben. Weitere Untersuchungen sollten das untermauern.

5. Hirntumoren

Ein Fall von Blasenkrebs in einer Schweizer Firma veranlasste eine Ärztin, den Todesfällen unter eintausend Arbeitern nachzugehen, welche mit Gummi und anderen Chemikalien zu tun hatten (24).
Es fanden sich 4 Fälle mit Harnwegsgeschwülsten (2 Blasen-, 2 Nierenkarzinome). In weiteren 4 Fällen war der Tod durch Hirntumoren, nämlich Glioblastome verursacht worden. Die Häufung dieser sonst seltenen Malignome in diesem Kollektiv wird als statistisch signifikant angesehen. Es ist auch die erste Beschreibung einer Häufung von ZNS-Tumoren in der chemischen Industrie in Europa, nachdem lediglich Mancuso in den USA eine Häufung beschrieben hatte. So starben im Staate Ohio Gummiarbeiter 43 mal häufiger an Hirntumoren als in der Landwirtschaft Beschäftigte. Die Hirntumoren finden sich vor allem bei jüngeren Gummiarbeitern. Mancuso schuldigt in erster Linie Nitrosaminverbindungen als Ursache an (29, 29a).
Durch Nitrosamine konnten bei Versuchstieren Karzinome und Sarkome in verschiedenen Organen ausgelöst werden, unter anderem im Gehirn (63).
Nach Druckrey und Mitarbeitern (64) entstanden Tumoren des Zentralnervensystems selektiv nach Verabreichung verschiedener Harnstoffderivaten, die seit langem in der Gummiindustrie eingesetzt werden.

6. Leukämie

Aus den USA wurden vor wenigen Jahren Berichte über Todesfälle durch Leukämie in Betrieben der Gummiindustrie bekannt. Es wurde zuerst angenommen, daß die Leukämieerkrankungen im Zusammenhang mit der Herstellung von Styrolbutadiengummi stünden. Wenig später wurde der Verdacht geäußert, daß benzolhaltige Lösungsmittel als krebserregend anzuschuldigen seien. Damit befaßt sich eine amerikanische Studie, die 1975 ihren Abschluß fand. Sie beschäftigt sich mit der Exposition von Lösungsmitteln und Leukämie bei Gummiarbeitern. Das Ergebnis dieser epidemiologischen Studie zeigt eine signifikante Erhöhung von lymphatischer Leukämie bei Arbeitern, die mit diesen Stoffen gearbeitet hatten (30). Die arbeitsmedizinisch wohl wichtigste Verbindung ist das Benzol mit seinen Homologen Toluol und Xylol. Sie werden in der Gummiindustrie in Klebemitteln für Gummi eingesetzt. Je nach Disposition und Exposition treten Schädigungen des Blutes unterschiedlich auf: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, auch Plasmozytome und wie gesagt lymphatische Leukämien. Die häufig beobachteten Fälle von Störungen der Erythropoese und Thrombozytopoese nach Toluol- und Xylol-Exposition sind wohl alle auf Verunreinigung mit Benzol zurückzuführen (30).

III. Bisher vorliegende epidemiologische Studien in der Gummiindustrie

Eine umfassende Studie wurde von 1967 - 1971 in England durchgeführt (9).
Diese Sterblichkeitsstudie befaßte sich mit 40 867 Personen, die am ersten Februar 1967 in der Gummi- und Kabelherstellungsindustrie beschäftigt waren. Für Personen, die sich der betr. Industrie nach 1949 zuwandten, wird kein Beweis anhaltender übermäßiger Gefahr von Blasengeschwülsten festgestellt.
Für diejenigen, die vor diesem Zeitpunkt beschäftigt waren (während eines Zeitraumes, in dem bekannte krebserzeugende Stoffe verwendet wurden), ist die normale Sterblichkeitsrate höher als vorausgesagt, woraus sich ergibt, daß Menschen noch immer an bösartigen Geschwülsten sterben, die sich aus dem Beruf ergeben haben.
In den fünf Jahren der Untersuchung wurde ein Übermaß an allen Neoplasmen festgestellt. In bestimmten Industriezweigen (Reifenherstellung, Herstellung von Transportbändern und asbestverstärkten Gummischläuchen- und Fußbodenbelagsindustrie) gibt es ein besonderes Übermaß an Bronchialkarzinomen. In denjenigen Zweigen, in denen Asbest verwendet wird, erscheint dem Autor ein derartiges übermäßiges Auftreten als durchaus nicht erstaunlich. Viel überraschender scheint das für die überprüfte Gruppe in der Reifenindustrie zu sein, die mit 16 035 Personen recht groß ist (verglichen mit 4350 in der Förderband-, asbestverstärkten Gummischlauch- und Fußbodenbelagsindustrie). Bei zwei Arbeitsbereichen in der Reifenindustrie wird festgestellt, daß sie zu der übermäßig hohen Rate an Bronchialkarzinomen beitragen: Einmal die Heizer an Formen, Pressen, Autoklaven und Heizkesseln; zum andern Personen in Ablieferung, Packen, und Versand. Bei letzterer Gruppe kann die Beschäftigungsauswahl eine Rolle spielen, da die Arbeit im allgemeinen als geeignet für ältere und vielleicht weniger gesunde Personen erachtet wird.
Von den Autoren wird betont, daß diese Ergebnisse nur als Hinweise auf ein Problemgebiet verwertet werden können. Weitere genauere Untersuchungen seien nötig.

Eine andere Langzeitstudie wurde in den USA erstellt und umfaßt den Zeitraum von 1964 - 1972 (32).
Diese Studie schließt aktive und pensionierte Arbeitnehmer einer großen Reifenindustrie in Ohio ein. Eine Gruppe von 6678 männlichen Gummiarbeitern im Alter von 40 - 84 Jahren wurde am 1. Januar 1964 erfaßt. Mit wenigen Ausnahmen konnte diese ganze Gruppe über neuen Jahre beobachtet und untersucht werden. Es konnten Unterlagen über 1783 Sterbefälle eingesehen und ausgewertet werden. Mittels einer sogenannten "Standardized Mortality Ratio (SMR)", einem Vergleich mit der nationalen Sterblichkeitsrate der USA-Bevölkerung, konnten für bestimmte Todesarten signifikante Erhöhungen festgestellt werden: die SMR war deutlich erhöht für maligne Tumoren des Magens, der Prostata und der blutbildenden Organe (einschließlich Leukämie). Die SMR war niedriger als erwartet für Karzinome der Blase, der Lunge, des ZNS und des Pankreas. - Der Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen in fünf anderen Betrieben zeigte ein ganz ähnliches Muster der Krebsmortalität auf.
Eine weitere Mortalitätsstudie wurde von Andjelkovic et al in den USA über einen Zeitraum von 1964 - 1973 durchgeführt (1).
Sie sollte eine vergleichende Untersuchung zu der hier vorgenannten Studie von Mc Michael sein (32). In der statistischen Arbeit wurde genauer darauf geachtet, welche Gruppen der Arbeiter an bestimmten Krebserkrankungen verstarben. Es wurde besonders zwischen früher berenteten-, nach dem 65. Lebensjahr in Rente gegangen- und noch aktiven Arbeitern unterschieden. Die Resultate dieser Studie zeigen, daß für bestimmte Todesarten die Sterblichkeitsrate höher ist als bei der Normalbevölkerung. Dazu zählen folgende maligne Tumoren: Karzinome des Verdauungstraktes, des Urogenitalsystems, der lymphatischen und blutbildenden Organe.

Die Autoren betonen, daß aus dieser statistischen Untersuchung bislang keine Schlußfolgerungen gezogen werden können. Weitere genaue Langzeituntersuchungen seien nötig.

IV. Krebsgefährdung in der Gummiindustrie - eigene Untersuchungen.

1. Übersicht über die Chemie der Kautschuktechnologie.

Gummi zählt zu den wichtigsten Produkten der Wirtschaft. Sein Grundstoff ist Kautschuk. Da sich Naturkautschukreserven aufbrauchen, ist die Industrie gezwungen, synthetischen Kautschuk in überwiegendem Maße in die Produktion zu bringen. Gummi findet in verschiedenen Bereichen Anwendung, besonders aber in der Reifenherstellung.

Die mechanische Weiterverarbeitung des Kautschuks geschieht durch Spezialmaschinen, in denen er plastiziert und mit bestimmten Substanzen gemischt wird. Nach der unter Druck erfolgten Formgebung wird bei höheren Temperaturen vulkanisiert. De vulkanisierten Kautschuk nennt man Gummi oder Vulkanisat (13).

Um dem Gummi seine optimale Beschaffenheit zu geben, benötigt die Verarbeitung verschiedene Hilfsmittel, wie Vernetzungsmittel (z.B. Schwefel), Vulkanisationsbeschleuniger und Vulkanisationsaktivatoren. Weiterhin werden benötigt sogenannte Alterungsschutzmittel, Ozonschutzmittel, Füllstoffe, Weichmacher. Weitere Zusatzstoffe sind Abbaumittel, Vulkanisationsverzögerer, Harze, Pigmente, Farbstoffe, Lösungsmittel, Trenn- und Gleitmittel, Pudermittel u.A. Die Gesundheitsgefahr durch verschiedene chemische Substanzen, die bei der Gummiherstellung eingesetzt werden und zum Teil als potentielle Schadstoffe anzusehen sind, ist groß. Sie lassen sich in drei Kategorien einteilen.

- Inhalation von in der Luft befindlichen Stäuben,Dämpfen, Nebeln etc.
- Hautkontakt mit einer Vielzahl von chemischen Substanzen mit und ohne Absorption
- Orale Aufnahme von chemischen Stoffen

Potentielle Schadstoffe:

Vulkanisationsbeschleuniger: dienen der Energieeinsparung bei der Vulkanisation und der Qualitätsverbesserung.

-N-cyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamid (CBS)

Vulkacit CZ (Bayer)
Sulfenax C (Chemapol, CSSR)
Vulkafor HBS (ICI)
Santocure (Monsanto)
Délac S (Uniroyal)

N-oxydiäthyl-2-benzothiazyl-sulfenamid= Morpholinyl-2-benzothiazyl-sulfenamid

Vulkazit MOZ (Bayer)
Santocuro MOR (Monsanto)
Sulfene-2 (Manufacture Landaise)

-N-N'-dicyclohexyl-2-benzothiazyl-sulfenamid (= DCBS)

Vulkazit DZ (Bayer)

-N-tertiäres butyl-2-benzothiazyl-sulfenamid (TBBS)

Vulkazit NZ (Bayer)
Santocure NS (Monsanto)

Alterungsschutzmittel: sie sollen das relativ leicht oxydierbare Gummiprodukt vor Oxydationsvorgängen schützen;

N-phenyl-N'-isopropyl-p-phenylendiamin (=IPPD)

Vulkanox 4010 NA (Bayer)
Santoflex IU (Monsanto)
Nonox ZA (ICI)

N,N'-diphenyl-p-phenylendiamin (= DPPD)

Nonox DPPD (ICI)

Phenyl-alpha-naphthylamin

Vulkanox PAN (Bayer)

Abbaumittel: um das Molekulargewicht des Kautschuks herabzusetzen.

Mercaptanderivate (Zinksalz des Pentachlorthiophenols)

Vernetzungsmittel:

Schwefel, Phenol-Formaldehyd-Derivate, Isocyanate

Anorganische Vulkanisationsaktivatoren:

u.a. Zinkoxyd

Vulkanisationsverzögerer: Verhinderung einer unerwünschten vorzeitigen Vulkanisation:

N-Nitroso-diphenylamin (=Vulkalent A (Bayer))

Phthalsäureanhydrid (=Vulkalent b/C)

Weichmacher: Herstellung der zur Verarbeitung notwendigen Viskosität:
Mineralöle (hocharomatische, naphthenische, paraffinische)

Harze- und harzbildende Substanzen: Klebrigmacher während der Verarbeitung:
Kohlenwasserstoffharze
Resorcin, Formaldehyd

Ruße: erhöhen Elastizität, Härte, Widerstandsfestigkeit, Abriebfestigkeit.

Lösungsmittel:
Benzin, Trichloräthylen, Toluol, Cyclohexan, Isopropanol, Ketone.

Diese Übersicht soll die wichtigsten Gummichemikalien aufführen, sie erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

2. Toxizität der Gummichemikalien (13, 27, 38, 45, 46).

Bei der Fülle der eingesetzten Chemikalien ist es schwierig, die toxische Breite eines jeden Stoffes genau zu bestimmen.

a) Vulkanisationsbeschleuniger

Es werden bei der Herstellung von Gummiprodukten vorwiegend organische Verbindungen eingesetzt, deren chemische Zusammensetzung erheblich variieren. So hat jeder einzelne Beschleuniger auch seine spezielle toxikologische Wirkung. Man unterscheidet sie deshalb sinnvollerweise nach chemischen Gruppen.

Mercapto-Beschleuniger: 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Tierexperiment getestet. Als Reinsubstanz wirken 100 mg/kg bei der Ratte nach einmaliger oraler Gabe tödlich. Beim Menschen wurden keine Vergiftungen beschrieben; es können aber allergische Hauterscheinungen auftreten.
Auch das 2-Mercapto-imidazol hat bisher beim Menschen zu keinen Krankheitserscheinungen geführt.

Sulfenamid-Beschleuniger: Störungen der Nierenfunktion beim Menschen mit Hämaturie, Oligurie nach oraler Einnahme sehr hoher Dosen.

Guanidin-Beschleuniger: In der Industrie wurden keine Vergiftungen bekannt.

Thiuram-Beschleuniger:

Tetra-äthyl-thiuramdisulfid: nach Inhalation und im Zusammenhang mit Alkohol Antabuswirkung wie Schwitzen, Unruhe, Tachykardie.

Tetra-methyl-thiuramidsulfid: es soll weitaus toxischer sein als vorgen. Stoff. Im Tierversuch Leber und Nierenschäden. Beim Menschen lokal auf der Haut Exanthembildung. Sonst keine toxische Wirkung beschrieben.

Tetra-methyl-Thiurammonosulfid: Toxische Erscheinungen bei der Staubexposition wurden beim Menschen nicht beobachtet

a_1) Spezial-Beschleuniger

Dazu zählen

Harnstoffderivate:es sind keine Vergiftungen in der Gummiindustrie bekannt.

Hexamethylentetramin: lokale Sarkome bei Ratten an Injektionsstellen. In der Industrie keine Vergiftungen.

Aliphatische Amine: Dibuthylamin, Mono-, Di, Trimethylamin, Äthylamin, Alkaolamine, Halogenalkylamine können Reizerscheinungen von Haut und Schleimhäuten, Kopfschmerzen, Erbrechen hervorrufen.

Aromatische Amine: auch als Alterungsschutzmittel im Einsatz. Neubildungen der Harnwege durch Benzidin, beta-Naphthylamin und 4-Aminodiphenyl sind bekannt und diese Stoffe nicht mehr in Verwendung.
Die im Gebrauch befindlichen Amine wie die Phenylendiamine, Phenyl-alpha-Naphthylamin sollen ZNS-Tumoren hervorrufen können.

b) Alterungsschutzmittel (13, 45)

Als Alterungsschutzmittel (Antioxydantien) werden hauptsächlich Aminderivate, Thio-Harnstoff-derivate, Chinolin- und Phenolderivate eingesetzt.
Die meisten Alterungsschutzmittel sind Hautsensibilisatoren.

Bei den Thio-Harnstoff-derivaten konnte für das 2-Mercaptobenzimidazol im Tierexperiment eine Schädigung von Leber und Nieren nachgewiesen werden.
Die Phenole werden relativ gut resorbiert und können Störungen im ZNS und in der Nierenfunktion auslösen.

c) Vulkanisationsverzögerer

Phthalate in verschiedenen chemischen Verbindungen und Benzoesäure könen zu Reizerscheinungen in Nasen- Rachenraum, Bronchien und Haut führen.

d) Weichmacher: Plastizier- und Regeneriermittel

Durch Produkte der Erdöl- und Teerdestillation wie Paraffin, Wachse, Pech, Öle wurden besonders akneartige und photosensibilisierende Hauterscheinungen beschrieben.
Das Chlornaphthalin soll außer Nervenstörungen auch Blut- und Leberschäden hervorrufen können.

Ester der Phthalsäure, Adipinsäure und Carbonsäuregemische sind nicht gesundheitsschädlich.

e) Ruße

Einer schwarzen Kautschukmischung werden bis zu 50% Ruße, d.h. Kohlenstoffe unterschiedlicher Herstellungsarten und Reinheitsgrade als Füllstoff und Pigment zugesetzt. Im Jahre 1952 haben Hamm et al mit Ruß bei Mäusen experimentell Tumoren auslösen können. Seither wird Ruß als potentielles Kanzerogen angesehen.

f) Organische Lösungsmittel: (27, 38, 45)

Alle Lösungsmittel sind giftig.
Zur Herstellung einer Gummilösung werden folgende chemische Verbindungen benutzt:
- Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther, Ester
- alipathische und aromatische Kohlenwasserstoffe
- Halogenkohlenwasserstoffe
- Dimethylformamid

Alle genannten Stoffe reizen Haut und Schleimhaut. Zu den in der Gummiindustrie am häufigsten angewandten Stoffen zählen die alipathischen und aromatischen Kohlenwasserstoffe. Als Alkane werden vor allem Benzine unterschiedlicher Kettenlänge meist als Gemische eingesetzt.
Bei hohen Dosierungen kommt es zu Reflexabweichungen, Narkose, Gefäßschäden, auch Pneumonie und Pleuritiden.

Tetrahydronaphthalin führt neben Herz-Kreislaufstörungen zu Leber und Nierenschäden.

Die gefährlichste Verbindung ist das Benzol mit seinen Homologen, dem Toluol und Xylol.
Es treten bei Vergiftungen Schädigungen des Blutes bis hin zu Neoplasien auf (siehe Kapitel Leukämie).

Dimethylformamid soll erst in sehr hohen Konzentrationen Leberschäden hervorrufen.

g) Elastomere: in der Anwendung im Gummibetrieb untoxisch.

h) Regenerat: während des Abbauprozeßes können toxische HCN-Dämpfe frei werden. Normalerweise keine Gefährdung, da dies in geschlossenen Behältern geschieht.

i) verstärkende Stoffe und Füllstoffe: Talkum, Kreide, Kaolin, Silikate: Silikosegefahr, erhöhte Tuberkuloseinzidenz, Atembeschwerden. Sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur.

. Ziel der eigenen Untersuchung und Methodik

ie hier vorgelegte Arbeit hat das Ziel, das Vorkommen von
rebsfällen in einem Reifenwerk von ca 5000 Beschäftigten
us den Jahren 1969 - 1976 zu ermitteln. Zunächst wurde versucht,
lle Todesfälle von männlichen Mitarbeitern bzw. Pensionären zu
inden und bezüglich der Todesursache abzuklären. 404 Todes-
älle konnten erfasst werden. Bei 111 dieses Kollektivs
elang es nicht, die Todesursache festzustellen. In den
eisten dieser Fälle war es auch nicht möglich, den Todes-
rt und damit den Standort der amtlichen Eintragungen zu
nden; leider gab es teilweise auch erhebliche Schwierigkeiten,
nblick in die Leichenschauscheine zu erlangen.
3 Fälle konnten ausreichend abgeklärt werden. Unter diesen
ren 56 klar definierte Fälle mit bösartigen Tumorerkrankungen,
von ein Doppeltumor bei einem kaufmännischen Angestellten.

r die Fragestellung dieser Arbeit interessieren lediglich
e Erkrankungen bei Männern, die in der Produktion im
itesten Sinne (vom Chemikalieneingang über die Reifen-
rstellung bis zum Fertigwarenlager) gearbeitet hatten.
s sind 33 Fälle (siehe Tabl.1). Es wurde bewußt darauf
rzichtet, statistische Relevanzen durch komplizierte
chnungen und Vergleichen aufzuzeigen; dazu ist die Anzahl
r gegebenen Fälle zu klein und unvollständig. In den folgenden
bellen sollen jedoch Auffälligkeiten in Bezug auf Exposition,
morhäufigkeit, Tumorart und Lebensalter deutlich gemacht
rden.

Tabelle 1

überprüfte Todesfälle	Anzahl der Tumoren	möglicher Umgang mit Chemikalien	kein Umgang mit Chemikalien
293	56	33	23

4. Zahl der Krebserkrankungen bei Produktionsarbeitern in einem Werk der Gummiindustrie von 1969 - 1976

Tabelle 2

Aufgliederung:

Bronchialkarzinome	12
Kehlkopfkarzinom	1
Magenkarzinome	7
Dickdarmkarzinome	5
Hypernephrome	2
Harnblasenkarzinom	1
Retikulosarkome	2
Leukämie	2
Struma maligna	1
insgesamt:	33

Tabelle 3:

Alter	Anzahl der Tumoren	Tumorart	aktiv	pensioniert
40 - 44	1	(1) Bronchial-Ca	+	
45 - 49	2	(1) Dickdarm-Ca	+	
		(1) Hypernephrom		+
50 - 54	2	(1) Magen-Ca		+
		(1) Harnblasen-Ca		+
55 - 59	4	(2) Bronchial-Ca		++
		(1) Magen-Ca	+	
		(1) Retikulosarkom	+	
60 - 64	1	(1) Hypernephrom		+
65 - 69	9	(5) Bronchial-Ca		+++++
		(1) Kehlkopf-Ca		+
		(1) Struma maligna	+	
		(1) Magen-Ca		+
		(1) Dickdarm-Ca		+
70 - 74	11	(2) Bronchial-Ca		++
		(3) Magen-Ca		+++
		(3) Dickdarm-Ca		+++
		(1) Retikulosarkom		+
		(2) Leukämie		++
75 - 79	1	(1) Bronchial-Ca		+
80 - 84	1	(1) Magen-Ca		+
unklar	1	(1) Bronchial-Ca		+

5. Angaben über Exposition, Tumorart und- Lokalisation, Lebensalter, Tod.

Die für diese Untersuchungen verwendbaren Beobachtungsfälle lassen sich arbeitsmedizinisch bezüglich ihrer Betriebsexposition in fünf Gruppen einteilen:

Gruppe a)
Beschäftigte in Rohmaterialienlager und Mischungswesen. Kontakt mit zahlreichen Chemikalien (siehe IV.1), Gummisorten (Naturkautschuk, synt.Gummi) und Geweben (Baumwolle, Kunstfasern). Staubeinwirkung, unterschiedlich starke Geruchsbelästigung; teilweise höhere Raumtemperaturen; Arbeit mit und ohne Handschuhen.

Gruppe b)
Beschäftigte mit Gewebegummierung. Kontakt mit Geweben (Baumwolle, Kunstfasern), ungeheizten und geheizten Gummimischungen, Präparationslösungen (u.a. Ammoniak, Resorcin); geringe Staubeinwirkung; mäßige Geruchsbelastung.

Gruppe c)
Beschäftigte im Reifenaufbau. Kontakt mit ungeheiztem Gummi und Geweben; Lösungsmitteln (Benzin, Trichloräthylen); geringe Staubeinwirkung; verhältnismäßig geringe Geruchtsbelästigung. Viel "Handarbeit" (Hautresorption?), keine Handschuhe.

Gruppe d)
Beschäftigte bei Reifenheizung und Vulkanisierung. Schlauchaufbau und-Heizung.
Kontakt mit ungeheiztem und geheiztem Gummi; Puder (Talkum), amorphe Kieselsäure u.a.); staubförmige Chemikalien, starke Geruchsbelästigung. Dämpfe aus Heizpressen unbekannter Zusammensetzung; Hitzeeinwirkung, Wasserdampf. Arbeit mit und ohne Handschuhen.

Gruppe e)
Beschäftigte in Reifenkontrolle und Reifenablieferung. Hantieren mit teilweise noch warmen, fertigen Reifen; Staubeinwirkungen; unterschiedliche Geruchsbelästigung. Arbeiten mit und ohne Handschuhen.

Tabelle 4

	Name	Expositions-dauer (Jahre)	Tumorlokalisation und -art	Tod mit x-Jahren
a	R.K.	17	Magen-Ca	53
	W.R.	19	Magen-Ca	74
	S.H.	20	Magen-Ca	65
	W.P.	33	Lungen-Ca	70
	T.R.	34	Hypernephrom	64
b	T.W.	28	Lungen-Ca	62
	S.H.	39	Lungen-Ca	73
	S.A.	40	Lungen-Ca	65
c	K.A.	10	Lungen-Ca	43
	P.R.	13	Lungen-Ca	76
	R.P.	17	Lungen-Ca	57
	H.K.	24	Lungen-Ca	67
	L.E.	30	Lungen-Ca	69
	S.J.	32	Lungen-Ca	66
	J.M.	7	Magen-Ca	70
	F.A.	41	Magen-Ca	73
	H.W.	15	Dickdarm-Ca	46
	G.E.	28	Dickdarm-Ca	74
	L.J.	21	Retikulosarkom	59
d	S.K.	25	Lungen-Ca	58
	G.K.	11	Lungen-Ca	66
	R.R.	37	Kehlkopf-Ca	67
	L.A.	35	Magen-Ca	80
	L.E.	27	Dickdarm-Ca	74
	S.A.	20	Hypernephrom	49
	V.W.	16	Harnblasen-Ca	54
	B.F.	21	Retikulosarkom	70
	S.F.	35	Leukämie	72
	S.F.	35	Leukämie	74
	B.J.	20	Struma maligna	65
e	K.B.	15	Magen-Ca	45
	R.P.	27	Dickdarm-Ca	73
	B.L.	31	Dickdarm-Ca	67

6. Fallbeschreibungen

Fall 1: H.W. geboren am 11.1.23, gestorben am 6.1.69. Erlernter Beruf Schneider. Eintritt in den Betrieb 1953. Tätig als Hilfsarbeiter in Abteilung Reifenaufbau. Kontakt mit ungeheizten Halbfabrikaten.
Krankheitsanamnese: 1965 Grippeerkrankung, 1967 Lumbago, 1968 Cholezystitis, 1968 Unfall mit Unterschenkelquetschung links. - 1968 wurde die Krankheit erkannt, an der der Patient 1969 verstarb. Tumor des Colon ascendens (Adeno-Karzinom), Metastasen in Bauchfell und Leber.
Keine Angaben über Rauchgewohnheiten.

Fall 2: L.J., geboren am 5.1.1910, gestorben 21.11.1969. Eintritt in den Betrieb 1948. Tätig als Taschenmacher in Abteilung Reifenaufbau. Kontakt mit ungeheizten Halbfabrikaten.
Krankheitsanamnese: 1959 Grippeerkrankung, 1961 Leistenbruch, 1967 Grippeerkrankung, 1968 Grippeerkrankung. Januar 1969 wurde die Krankheit erkannt, an der der Patient im Nov.1969 verstarb: Retikulosarkom der rechten Halsseite.
Keine Angaben über Rauchgewohnheiten.

Fall 3: R.P., geobren am 10.6.1914, gestorben 1971. Eintritt in den Betrieb 1952. Erlernter Beruf Radiomechaniker, Friseur. Tätig als Hilfsarbeiter, später als Deckenmacher. Kontakt mit ungeheiztem Gummi.
Krankheitsanamnese: 1968 grippaler Infekt, 1968 LWS-Syndrom, 1969 wurde die Krankheit erkannt, an der der Patient 1971 verstarb: Bronchialkarzinom im rechten Oberlappen.
Keine Angaben über Rauchgewohnheiten.

Fall 4: S.H., geboren am 16.12.1904, gestorben 1969. Eintritt in den Betrieb 1948. Tätig als Hilfsarbeiter in Rohmaterialienlager. Kontakt mit Gummi, natürlichen und synthetischen Chemikalien.
Krankheitsanamnese: Nie krank gewesen bis 1967, als eine Magengeschwulst festgestellt wurde, an der der Patient 1969 verstarb: Metastasierendes Adenokarzinom des Magens, mannsfaustgroß, im Bereich der großen Kurvatur und der Hinterwand des Magens mit Metastasen in die Lymphknoten an der kleinen Kurvatur, der Leberpforte und des kleinen Netzes.
Nichts über Rauchgewohnheiten bekannt.

Fall 5: S.A. geboren am 15.11.1924, gestorben 1975. Eintritt in den Betrieb 1948. Tätig als Arbeiter in verschiedenen Funktionen. Kontakt mit ungeheiztem und geheiztem Gummi und verschiedenen Geweben und entsprechenden Schwebstoffen.
Krankheitsanamnese: 1962 Unfall (nicht näher bezeichnet), 1963 und 1965 Grippeerkrankung, 1967 Colitis und Papillitis, 1967 Nierenkolik. Seit Oktober 1966 rezidivierende Hämaturien. 1969 wurde die Erkrankung histologisch gesichert: Papilläres Nierenbeckenkarzinom (Hypernephrom) rechts. Der Patient verstarb 1975.

Fall 6: T.R., geboren am 16.10.1907, gestorben 1973. Eintritt in den Betrieb 1938. Tätig als Hilfsarbeiter am "Bunakessel", als Chemikalienabwieger. Staub und dampfförmige Einwirkungen.
Krankheitsanamnese: 1965 Hypertonie, 1966 Herzinfarkt, 1966 Epikondylitis. 1966 Feststellung der Krankheit, histologisch: Hypernephrom der linken Niere, apfelgroßer Tumor auf der Ventralseite. Nephrektomie. Guter Heilungsverlauf. Der Patient verstarb 1973. Nichts über Rauchgewohnheiten bekannt.

Fall 7: V.W., geboren am 28.4.1918, gestorben 19.3.1972. Eintritt in den Betrieb 1952. Tätig als Potheizer, Schlauchheizung. Kontakt mit ungeheizten und geheizten Materialien, Staub- und dampfförmige Einwirkungen.
Krankheitsanamnese: 1960 Bronchopneumonie und Bronchitis. 1964 grippaler Infekt, Extraktion mehrerer Zähne. 1968 diagnostische Sicherung eines Epithelkarzinoms der Harnblase durch Zystoskopie und histologische Untersuchung. Operation. Der Patient verstarb 1972. Nichts über Rauchgewohnheiten bekannt.

5. Diskussion

Das Ergebnis der hier vorgelegten Untersuchung zeigt, wie bereits vorhergegangene Untersuchungen aus demselben Werk der Gummiindustrie, insgesamt keine deutliche Beziehung zwischen Exposition und Krebserkrankung. Trotzdem regen einige Beobachtungen dazu an, dem Fragenkomplex "Berufskrebs in der Gummiindustrie" in größerem Maßstabe nachzugehen. Die Vielfalt der Arbeitsbereiche und die Vielfalt der dort verwendeten Stoffe lassen in dem hier gegebenen Rahmen nur Hinweise auf mögliche Gefährdungen zu. Ebenso bedarf die Feststellung einer nicht geringen Zahl unterschiedlicher Tumorarten und-lokalisationen vorsichtiger Interpretation.

Im Einzelnen imponiert die Tatsache, daß unter den 33 diskutierten Fällen sich 12 Bronchialkarzinome finden. Die plausible Erklärung , daß dafür Arbeitsplatz- und Umgebungsbedingungen verantwortlich zu machen seien,darf selbstverständlich nicht übernommen werden ohne die einschränkende Bemerkung, daß über die Rauchgewohnheiten der exponierten Männer nichts bekannt ist. - Eine Beziehung zwischen den beschriebenen Expositionen und den Tumoren des Magen-Darm-Kanals ist noch schwieriger herzustellen. - Die aus früheren Untersuchungen bekannten Blasenpapillome und -tumoren sind in diesem Krankengut beinahe unterrepräsentiert. - Zu den Leukämien ist zu sagen, daß in diesem Industriebetrieb seit Jahrzehnten kein Benzol verarbeitet wurde, auch nicht in nennenswertem Umfang als Verschnitt anderer Lösungsmittel.

Die übrigen Tumorarten erscheinen zweifellos als zufällig. Hirntumoren wurden nicht gesehen, übrigens auch nicht in früheren Statistiken dieses Betriebes (Berufskrebsstudie der BG; Arbeit Flach). Die beschriebenen Einschränkungen in der Bewertung der vorgelegten Befunde sollen nicht verdecken, daß in bestimmten Arbeitsbereichen ein Zusammenhang zwischen diesen und definierten Tumoren möglich ist. In der Expositionsgruppe b (siehe Text) fanden sich drei Bronchialkarzinome; allerdings bei lange (28, 39 und 40 Jahren) exponierten Personen. Hier ist auch ohne umfassende Statistik bekannt, daß die betreffende Betriebsabteilung eine im Vergleich zu den übrigen Abteilungen niedrige Zahl von Mitarbeitern hatte. Auf diesen Punkt - Relation der Anzahl der Exponierten und Beobachtung bestimmter Tumoren - hätten zukünftige epidemiologische Studien besonders zu achten,

obwohl gerade dieses bei der großen Fluktuation der Arbeitskräfte schwierig ist.
Die Verteilung der Tumoren auf das Lebensalter bringt keine verwertbaren Erkenntnisse, ebenso dürfte die Dauer der Exposition im Verhältnis zum Todesdatum nicht wesentlich von den Werten in der männlichen Durchschnittbevölkerung abweichen. Ob sich die Schlußfolgerungen der großen amerikanischen und englischen Studien auf die hiesigen Verhältnisse übertragen lassen, entzieht sich hier der Beurteilung. Die Auswertung der Arbeit Flach ist leider nicht korrekt, weil sie nicht altersspezifisch durchgeführt wurde.
Die theoretische Überprüfung etwaiger Krebsgefährdung in der Gummiindustrie gibt zweifellos gewisse Handhaben: Phenyl-beta-naphthylamin (PBN) als mögliche Verursachung von Tumoren der ableitenden Harnwege infolge Verunreinigung mit beta-Naphthylamin, - Di-phenylnitrosamin, als an sich schwaches Kanzerogen, wegen seiner Umsetzungsfähigkeit mit anderen nitrosierenden Stoffen zu aliphatischen Nitrosaminen (persönliche Mitteilung des Betriebsarztes der untersuchten Firma), - organische Lösemittel, Mineralöle, Russ. Hier müssen umfangreichere epidemiologische Studien retro- wie prospektiv ansetzen. Einen ganz wesentlichen Anhaltspunkt in dieser Richtung gibt eine jüngst veröffentlichte amerikanische Arbeit über "N-Nitrosamine in the Rubber and Tire Industry" (67).
In Zusammenhang mit amerikanischen Untersuchungen über signifikant erhöhtes Vorkommen mehrerer Typen von Krebserkrankungen in der Gummiindustrie berichten die an drei verschiedenen Instituten tätigen Wissenschaftler über das Vorkommen der Karzinogene N-Nitrosomorpholin und N-Nitrosodimethylamin in jeweils zwei von vier Gummifabriken. Neuartige Untersuchungstechniken erlaubten den Nachweis dieser Stoffe in der Raumluft. Trotz der bekannten karzinogenen Wirkung von Nitrosaminen bei verschiedenen Tierarten halten die Autoren es für verfrüht, Spekulationen über die mögliche Beteiligung von N-Nitroso-Verbindungen an der Verursachung von Krebs bei Gummiarbeitern anzustellen.

Über die Synkarzinogenese von Berufsnoxen und Alltagsfaktoren (Zigaretten, Ernährungsweise) kann in diesem Komplex wohl kaum schon etwas gesagt werden. Es müßte aber schon jetzt möglich gemacht werden, in der deutschen Gummiindustrie ähnlich große Untersuchungen in Gang zu bringen, wie sie

aus den USA und Großbritanien vorliegen.

D. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde versucht, bei der Klärung der Frage mitzuhelfen, ob Beschäftigte in der Gummiindustrie stärker krebsgefährdet sind als die Normalbevölkerung.

Nach einleitenden Betrachtungen über die Bedeutung der Krebserkrankung wird über Berufskrebs, seine geschichtliche Entwicklung, und über Schwierigkeiten in der ätiologischen Krebsforschung berichtet.
Es folgen Abhandlungen über die Manifestationsorte der Berufskrebse - von Neubildungen der Harnwege, über Lungenkarzinome, bis hin zu Leukämieerkrankungen. Es wird auf die besondere Gefährdung der Arbeiter in der Gummiindustrie anhand von großen in- und ausländischen epidemiologischen Studien hingewiesen.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen erfolgt eine Aufstellung über Chemie und Toxizität von Kautschukchemikalien. Die Zahl der Krebserkrankungen bei Produktionsarbeitern in einem deutschen Gummiwerk wird über den Zeitraum von 1969 - 1976 aufgezeigt und beleuchtet. Dabei wird besonderer Wert auf Produktionsorte, Exposition, Tumorlokalisation und Lebensalter gelegt.
Die Anzahl der überprüften Todesfälle ist 33. Diese Fälle werden bezüglich ihrer Exposition in fünf Gruppen eingeteilt.
Die Aufgliederung nach Expositionsdauer, Tumorart und Lebensalter läßt keine deutliche Beziehung erkennen. Unter den 33 diskutierten Fällen sind 12 Bronchialkarzinome zu finden, wobei nichts über die Rauchgewohnheiten der Betroffenen gesagt werden kann. Eine Häufung findet sich in der Gruppe b, die allerdings eine Abteilung mit sehr wenigen Mitarbeitern darstellt.
Blasenpapillome und -tumoren treten nicht vermehrt auf. Hirntumoren wurden keine beobachtet.
Auch Leukämien treten nicht gehäuft auf. Das mag darauf zurückzuführen sein, daß in diesem Betrieb seit Jahren kein Benzol verwendet wird.
Die übrigen Tumorarten erscheinen zweifellos als zufällig.

Mit dieser Arbeit kann nicht bewiesen werden, daß Arbeiter in der Gummiindustrie stärker krebsgefährdet sind als die Normalbevölkerung.
Es wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, weitere umfangreiche Untersuchungen und epidemiologischen Studien durchzuführen, besonders auch im Hinblick auf bisher ungeklärte Kanzerogene wie z.B. Nitrosamine.

E. Literaturverzeichnis

1. Andjelkovic, D; Taulbee, J. ; Symens, M. Mortality Experience of a Cohort of Rubber Workers 1964 - 1973
   Journal of Occupat. Medicine 18, 6, 387 - 394 (1976)

2. Arbeitsmed. Konferenz der Elastverarbeitung
   Plaste und Kautschuk 22, 12, 997 - 998 (1975

3. Cancerogenität von Trichloraethylen
   Chemische Werke Hüls (1977)

4. Döll, R.
   Die gegenwärtige Situation der Hauterkrankungen und ihre Prophylaxe in der Gummiindustrie
   Inaug. Diss., Fachber. Theor. Med. der Univ.Tübingen (1976)

5. Ehrlicher, H.
   Krebs als Berufskrankheit
   Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 9, 221 - 225, (1971)

6. Flach, W.
   Untersuchung über Blasenkarzinome bei Arbeitern in der Gummiindustrie
   Inaug. Diss., Med. Fakultät der Univ. Marburg (1967)

7. Fox, A.J. ; Collier, P.F.
   A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: analysis of death occuring in 1972 - 1974
   Brit.J. of Ind. Med. 33, 249 - 264 (1976)

8. Fox, A.J.; White, G.C.
   Bladder Cancer in Rubber Workers
   The Lancet 8, 1009, (May 1976)

9. Fox, A.J.; Lindars, D.C.; Owen, R.
   A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: analyses of death occuring 1967 - 1971
   Brit. J. of Ind. Med. 31, 140 - 151, (1974)

10. Glasenapp, G.B.
    Kehlkopfkarzinom - Beitrag zur berufsbedingten Entstehung des Kehlkopfkarzinoms
    Laryng. Rhinol. 54, 565 - 569, (1975)

11. Gläser, A.
    Onkologie
    VEB Verlag Volk und Gesundheit
    24 - 41, (1975)

12. Hamm, E., Malette, F.S.
    Arch. of. Ind. Hyg. and Occup. Med. 7, 237 (1952)

13. Handbuch für die Gummiindustrie
    Herausgeber Bayer Leverkusen (1972)

14. Harris, R.L.
Univers. of N. Carolina
Progress report on rubber industries studies
Occupational Health Studies Group 1974

15. Haustein, U.F.
Arbeitsbedingte maligne Geschwülste der Haut
Derm. Monatsschrift 161, 797 - 806, (1975)

16. Hertle, F.H.
Gewerblich induzierte Bronchialkarzinome II
Hessisches Ärzteblatt 10, 1030 - 1034 (1977)

17. Hertle, F.H.
Gewerblich induzierte Bronchialkarzinome III
Hessisches Ärzteblatt 11, 1141 - 1150 (1977)

18. Hofmann, W.
Kautschukchemikalien: Gefährliche Arbeitsstoffe
Overdruk uit "De Nederlands Rubberindustrie"
19, 1 - 11, (1972)

19. Horbach, L. ; Koller, S.; Loskant, H.
Analyse der Krebstodesfälle 1950 - 1968
in Großbetrieben mit vorwiegend chem. Produktion in
Zusammenhang mit der betrieblichen Exposition.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz,
25, 8, 225 - 240 (1975)

20. Finklea, J. F.
Metabolic precursors of a known human carcinogen,
beta-naphthylamine
Amer.Ind. Hyg. Ass. J., A 21 - 23 (1977)

21. Korallus, U.; Hofmann, W.
Bericht über das "International Meeting of Rubber
Industrie Medical Advisers Stratford upon Avon
28.-30.5.1975

22. Kummer, R.
Phenyl-beta-naphthylamin-another carcinogenic agent
T.soc.Genesk. 5, 415 - 419 (1975)

23. Lachnit, V.
Die Problematik der beruflichen Aminotumoren
Arbeitsmed.Soz.med.-Arbeitshyg. 10, 266 - 269 (1970)

24. Lamperth-Seiler, E.
Harnweg und Hirntumoren bei Gummiarbeitern
Schweiz. med. W.schrift 104, 1655 - 1659 (1974)

25. Lange, C.E.; Jühe, S.; Veltman, G.
Über das Auftreten von Angiosarkomen der Leber bei zwei
Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie
DMW 31, 1598 - 1599 (1974)

26. Lawrence, J.; Fine, J.M.; Peters, W.A.
Studies of respiratory Morbidity in Rubber Workers
Arch. Environm. Health 31, 4, 195 - 200 (1976)

27. Ludewig, R.; Lohs, K.H.
Akute Vergiftungen
Jena: VEB-Verlag Gustav Fischer (1975)

28. Maltoni, C.
Occupational Carcinogenesis
Vol. 2: Cancer Detection and Prevetion Proceedings of
the second international Symposium on Cancer Detection and Prevent
Bologna 1973 ion
Int.Congr.Ser. No 322 (Excerpta Medica: Amsterdam 1974)

29. Mancuso, T.F.
Tumours of the central nervous system
Abstracts, 8th International cancer congress.
Moskow, S.35 (1962)

29a Mancuso, T.F.
Tumours of the central nervous system, industrial
considerations. Acta Un. int. Canc.
19, S.488 (1963)

30. Mc Michael, A.J.; Spirtas, R.; Kupper, L.L.
Umgang mit Lösungsmitteln und Leukämie unter Gummiarbeitern:
Eine epidemiologische Studie
Journal of Occupat. Medicine. 17, 4, 234 - 239 (1975)

31. Mc Michael, A.J.; Spirtas, R.;
Mortality among Rubber Workers: Relationship of specific Jobs
J.of. occ.Med. 18, 3, 178 - 185 (1976)

32. Mc Michael, A.J.; Spirtas, R.; Kupper, L.L.
An epidemiologic study of mortality within a cohort of
rubber workers 1964 - 1972
J. occ. Med. 16, 7, 458 - 464 (1974)

33. Meridies, R.
Langzeitbeobachtungen an Harnblasentumorkranken
Therapiewoche 26, 4357 - 4358 (1976)

34. Monson, R.R.; Nakano, K.K.
Erkrankungen unter Gummiarbeitern (Mortality among Rubber
Workers)
American Journal of Epidemiology 103, 3, 284 - 303 (1976)

35. Munn, A.
Blasenkrebs und krebserregende Verunreinigungen in Gummi-
zusätzen (Bladder Cancer and carcinogenic Impurities in
Rubber Additives)
Rubber Industrie 8, 1 (1974)

36. Neubert, H.; Pittroff, R.
Berufskrankheiten in der gewerblichen Wirtschaft
Herausgeber: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossen-
schaften e.V., Bonn
S. 158 - 164 (1972)

37. Onkologie: Probleme des Berufskrebses im Aufgabengebiet des praktizierenden Arztes
Der Kassenarzt 19, 21 (1979)

38. Parkes, H.G.
Living with Carcinogens
Rubber Industrie 8, 1, 21-23 (1974)

39. Pressel, G.
Die Erfassung der Schleimhautveränderung, des Krebses oder anderer Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine nach Beendigung der Exposition
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz
18, 12, 372 - 373 (1968)

40. Rathert, P.
Diagnostische Bedeutung der Urinzytologie
Diagnostika Dialog 3, 1- 3 (1979)

41. Rehn, L.
Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern
Arch. klin. Chir. 50, 588 (1985)

42. Schievelbein, H.; Zickgraf, Th.
Nikotin- Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauches
Redaktion der epidemiologisch-statistischen Beiträge:
H.Immich Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)

43. Schmähl, D.
Kanzerogene Substanzen
Deutsches Ärzteblatt 2, 89 - 92 (1.1977)

44. Schubert, G.E.
Pathologie der Blasentumoren
Therapiewoche 26, 4313 - 4316 (1976)

45. Schunk, W.
Zur Erarbeitung und Anwendung eines Schadstoffkatalogs der Gummiindustrie
Mitteilung aus dem Institut für Arbeitshygiene der med. Akademie Erfurt (1975)
Plaste und Kautschuk; 22, 6, S. 529 (1975)

46. Schunk, W.
Zur Gefährdung der Werktätigen in der Gummiindustrie durch chem. Einsatzstoffe
Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete 25, 4, 273 - 280 (1979)

47. Teichmann, B.; Gibel, W; Schramm, T.
Präventivmedizinische Empfehlungen beim Umgang mit chem. Karzinogenen im Hinblick auf Fragen des Arbeitsschutzes
Archiv für Geschwulstforschung 37, 4, 313 - 326 (1971)

48. Thiess, A.M.; Fleischhauer, G.
Vorsorge gegenüber krebserzeugenden Arbeitsstoffen
Die BG 6, 247 - 249, (1977)

49. Träbing et al
Untersuchung von Kühlschmierflüssigkeiten für die Metallverarbeitung auf N-phenyl-beta-Naphthylamin
Zbl. Arbeitsmed. 5, S. 132 (1978)

50. Uhl, C.
Berufskrebsstudien in einem Werk der chem. Industrie
Fachreferate I. Internationales Symposium der Werksärzte der chem. Industrie vom 27. - 29.April 1972

51. Versen, P.
Entwicklungstendenzen des Berufskrankheitengeschehens in der chem. Industrie der BRD
ASP 11, 1, 16 - 19 (1976)

52. Veys, Ch.A.
Aethiologie of tumors of urinaria bladder
Urologia Internationalis 24, 276 - 288 (1969)

53. Veys, Ch. A.
Zwei epidem. Untersuchungen über das Auftreten von Blasengeschwülsten bei Industriearbeitern.
J.of the National Cancer Inst. 43,219 - 226 (1969)

54. Viola, P.L.; Bigotti, A.; Caputo, A.
Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride
Cancer res. 31; S. 516 (1971)

55. Wagner, G.
Zur Problematik der Berufskrebse
Fachreferate I. Internationales Symposium der Werksärzte der chem. Industrie vom 27. - 29.April 1972, Ludwigshafen

56. Zierler, L.
Rohstoffe und Hilfsprodukte für die Reifenproduktion
Unveröffentliches Manuskript

57. Zorn, H.
Berufliche und Umweltgefährdung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) in Erdöl oder Kohlendestillaten bei ihrer technologischen Anwendung in der Industrie und im Straßenbau
ASP, 1, 6-9, (1978)

58. Zur Untersuchung von Methylenchlorid auf Toxizität
Farbe und Lacke 83, 9, (1977)

59. Selikoff, J.J.; et al
Asbestose, Exposure, Smoking and Neoplasia
J. amer.med. Ass. 204, S. 106 (1968)

60. Konetzke, G.W.
Gesichtspunkte und Kriterien zur Erkennung von Krebsen als Berufskrankheit.
Arch. Geschwulstforsch. 44, 23 - 24 (1974)

61. Henschler, D.
Mechanismus der Aktivierung chlorierter aliphatischer Verbindungen - experimentelle Zugänge und klinische Bedeutung
Arzneimittelforschung 27, 1827 - 1882, (1977)

62. Bolt, H.M.
Die toxikologische Beurteilung halogenierter Äthylene
ASP 15, 3, 51-52 (1980)

63. Druckrey, H., et al
Carcinogenicity and chemikal structure of nitroasamines
Acta Un. int. Canc. 19, 510 - 511 (1963)

64. Druckrey, H., et al
N-Nitroso-compounds in organotropic ans transplacental carcinogenesis
N.Y.Acad. Sci. 163, 676 - 696 (1969)

65. Verhdlgn.d.D.G.f.Arb.med.
Krebsgefährdung am Arbeitsplatz
19. JTg. Münster 2.- 5.5.1979

66. Hauptverwaltung der BG der chem. Industrie
unveröffentlicht

67. Fajen, M., et al
N-Nitrosamines in the Rubber and Tire Industry
Science 205, 1262 - 1264 (1979)

Lebenslauf

Michael H o o k,	geboren 12.10.1947 in Frankfurt/Main
Eltern:	Dr. Georg Hook, Facharzt für Hautkrankheiten. Ursula Hook, geb. Risse
Schulen:	Volkschule Brüder Grimm in Hanau 1954 - 1958 Hohe Landesschule Hanau (Gymnasium) 1958 - 1966
Wehrdienst:	1967 - 1968 Kassel und Göttingen Gefreiter
Studium:	1968 - 1971 Biologie / Jura 1971 - 1977 Medizin in Freiburg i. Breisgau
Staatsexamen:	in Medizin am 4.7.1977 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg
Approbation als Arzt	30.11.1978
Tätigkeit:	seit 1979 Assistenzarzt am Olgahospital Pädiatrisches Zentrum, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Stuttgart